



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-258-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Enero de 2018

Referencia: 1-47-3692-16-3

VISTO el Expediente N° 1-47-3692-16-3 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: BENLYSTA / BELIMUMAB 120 mg. y 400 mg., forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, autorizada por Certificado N° 56.675.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que a fojas 411 y 416 a 417 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada BENLYSTA / BELIMUMAB 120 mg. y 400 mg., forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, autorizada por Certificado N° 56.675.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de prospectos e información para el paciente que consta en el Anexo IF-2017-28543408-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.675 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-3692-16-3

mdg

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.01.12 09:35:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

BENLYSTA®
BELIMUMAB 120 mg – 400 mg
Polvo para solución para perfusión
Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BENLYSTA®?

BENLYSTA® puede causar efectos colaterales graves. Algunos de estos efectos colaterales pueden ocasionar la muerte. Se desconoce si **BENLYSTA®** causa dichos efectos colaterales graves. Informe de inmediato a su médico si tiene alguno de los síntomas enumerados a continuación mientras recibe **BENLYSTA®**.

1. Infecciones. Los síntomas de una infección pueden incluir:

- fiebre
- escalofríos
- dolor o ardor al orinar
- orinar frecuentemente
- Piel caliente, roja o dolorosa o úlceras en su cuerpo
- expectoración mucosa

2. Problemas cardiacos. Los síntomas de los problemas cardiacos pueden incluir:

- malestar o dolor torácico
- dificultad respiratoria
- sudoración fría
- náuseas
- mareos
- malestar en otras áreas de la parte superior del cuerpo

3. Problemas de la salud mental y suicidio. Los síntomas de los problemas de la salud mental pueden incluir:

- pensamientos suicidas o de muerte
- intento de cometer suicidio
- problemas para dormir (insomnio)
- nueva ansiedad o empeoramiento de una existente
- nueva depresión o empeoramiento de una existente
- llevar a la acción impulsos peligrosos
- otros cambios inusuales en su comportamiento o ánimo
- pensamientos sobre lastimarse o lastimar a otros

¿Qué es BENLYSTA®?

BENLYSTA® es un medicamento recetado que se usa para tratar adultos con lupus eritematoso sistémico (LES o lupus) activo que estén recibiendo otros medicamentos para el lupus.

BENLYSTA® contiene belimumab, el cual pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales. El lupus es una enfermedad del sistema inmune (el sistema corporal que combate las infecciones). Las personas con lupus activo tienen a menudo niveles elevados de cierta proteína en su sangre. **BENLYSTA®** se une a la proteína y limita su actividad. Cuando se administra combinado con otros medicamentos para el lupus, **BENLYSTA®** disminuye la actividad de la enfermedad lúpica en mayor grado que otros medicamentos para el lupus cuando se administran solos.

- Se desconoce si **BENLYSTA®** es seguro y efectivo en personas con nefritis lúpica activa severa o con lupus activo severo del sistema nervioso central.

- Se desconoce si **BENLYSTA**[®] es seguro y efectivo en niños.

No reciba **BENLYSTA[®] si usted:**

- es alérgico al belimumab o a cualquiera de los ingredientes de **BENLYSTA**[®]. Vea la lista completa de ingredientes de **BENLYSTA**[®] al final de esta información para el paciente.

Antes de recibir **BENLYSTA[®], informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:**

- piensa que tiene una infección o si tiene infecciones recurrentes. No debe recibir **BENLYSTA**[®] si tiene una infección, al menos que su médico le indique hacerlo. Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre **BENLYSTA**[®]?”
- tiene o tuvo problemas de la salud mental, como depresión o pensamientos suicidas
- recibió recientemente una vacuna o si piensa que pueda necesitar una vacunación. Si está recibiendo **BENLYSTA**[®], no debe recibir vacunas a microorganismo vivo
- es alérgico a otros medicamentos
- está recibiendo otros medicamentos biológicos, anticuerpos monoclonales o perfusiones IV de ciclofosfamida
- tiene o tuvo cualquier tipo de cáncer
- tiene otros problemas médicos
- está embarazada o planea embarazarse. Se desconoce si **BENLYSTA**[®] es dañino para el feto. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben hablar con su médico acerca de si van a usar anticonceptivos o no y recibir **BENLYSTA**[®]. Si se recomienda **BENLYSTA**[®], debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras recibe **BENLYSTA**[®] y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con **BENLYSTA**[®] o si cree que puede estar embarazada. Se solicita a las mujeres que quedasen embarazadas durante el tratamiento con **BENLYSTA**[®] comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si **BENLYSTA**[®] pasa a la leche materna. Usted y su médico deben discutir si debe o no recibir **BENLYSTA**[®] y amamantar. No debe hacer ambas cosas. Se solicita a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **BENLYSTA**[®] comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que recibe, incluyendo medicamentos recetados o de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

Conozca los medicamentos que recibe. Conserve con usted una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo recibo **BENLYSTA[®]?**

- Su médico le administrará **BENLYSTA**[®] a través de una aguja colocada dentro de una vena (perfusión IV). Administrar la dosis completa de **BENLYSTA**[®] demora alrededor de 1 hora.
- Su médico le informará la frecuencia con que debe recibir **BENLYSTA**[®].
- Es posible que su médico le administre medicamentos antes de recibir **BENLYSTA**[®] para ayudar a disminuir su riesgo de tener una reacción. Su médico lo controlará estrechamente mientras reciba **BENLYSTA**[®] y controlará la aparición de signos de una reacción luego de la perfusión.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de **BENLYSTA[®]?**

****BENLYSTA**[®] puede causar efectos colaterales graves, incluyendo:**

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre **BENLYSTA**[®]?”
- **Cáncer.** **BENLYSTA**[®] puede reducir la actividad de su sistema inmune. Los medicamentos que afectan al sistema inmune pueden aumentar el riesgo de ciertos cánceres.

Handwritten signature

- **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y a la perfusión.** Las reacciones alérgicas graves y las reacciones a la perfusión pueden ocurrir el mismo día o días después de recibir **BENLYSTA**® y pueden causar la muerte. Su médico controlará estrechamente la presencia de signos de una reacción mientras recibe **BENLYSTA**® y después de la perfusión. A menudo, las reacciones alérgicas pueden ser tardías; informe de inmediato a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de reacción alérgica o a la perfusión:
 - picazón
 - hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta
 - dificultad respiratoria
 - ansiedad
 - disminución de la presión arterial
 - mareos o desmayos
 - cefalea
 - náuseas
 - erupción, enrojecimiento o hinchazón cutánea
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** La LMP es una infección cerebral grave y potencialmente fatal. Su riesgo de padecer LMP puede ser mayor si recibe tratamiento con medicamentos que debilitan a su sistema inmune, incluyendo **BENLYSTA**®. La LMP puede ocasionar la muerte o una discapacidad severa. Si nota algún nuevo problema médico de los siguientes, o un empeoramiento, informe de inmediato a su médico:
 - pérdida la memoria
 - dificultad en el pensamiento
 - mareos o pérdida del equilibrio
 - dificultad para hablar o caminar
 - pérdida de la visión

Los efectos colaterales más frecuentes de BENLYSTA® incluyen:

- náuseas
- diarrea
- fiebre
- congestión o secreción nasal
- dolor de garganta (nasofaringitis)
- tos (bronquitis)
- problemas para dormir
- dolor de piernas o brazos
- depresión
- cefalea (migraña)

Informe a su médico si tiene algún efecto colateral que lo molesta o que no desaparece. Estos no son todos los efectos colaterales posibles de **BENLYSTA**®. Para mayor información, consulte a su médico.

Reportes de reacciones adversas:

Si Usted presenta algún evento adverso, consulte con su médico. Esto incluye posibles eventos adversos no listados en este prospecto. Al reportar eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de BENLYSTA®

A menudo los medicamentos se prescriben para otros fines que los enumerados en la información

AS



para el paciente. No use **BENLYSTA**[®] para una enfermedad para la que no se lo prescribió.
Esta información para el paciente resume la información más importante sobre **BENLYSTA**[®]. Para
mayor información sobre **BENLYSTA**[®], consulte a su médico.
Para mayor información sobre **BENLYSTA**[®] comunicarse con la Dirección Médica de
GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

¿Cuáles son los ingredientes de BENLYSTA[®]?

Ingrediente activo: belimumab.

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidratado, Citrato de sodio dihidratado, polisorbato 80,
sacarosa.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.675.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel y acondicionador primario: Hospira Inc, Estados Unidos.

Establecimiento acondicionador secundario: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
Buenos Aires, Argentina.

**Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y
no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline
Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

FDA Diciembre 2016.

Fecha de última revisión: .../.../..... Disp. N°

BENLYSTA[®] es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.

Logo GSK

Página 20 of 20
GlaxoSmithKline Argentina S.A. 2017-28543408-APN-DECBR#ANMAT
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA
página 4 de 20



PROYECTO DE PROSPECTO

BENLYSTA®
BELIMUMAB 120 mg – 400 mg
Polvo para solución para perfusión
Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de **BENLYSTA®** 120 mg contiene:

Belimumab 120 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,24 mg; Citrato de sodio dihidratado 4,10 mg; Sacarosa 120 mg; Polisorbato 80 0,60 mg.

Cada vial de **BENLYSTA®** 400 mg contiene:

Belimumab 400 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,80 mg; Citrato de sodio dihidratado 13,50 mg; Sacarosa 400 mg; Polisorbato 80 2,00 mg.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 λ , producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo, Código ATC: L04AA26.

INDICACIONES

BENLYSTA® es un inhibidor específico del factor estimulante del linfocito B (BLyS) que está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar.

Limitaciones de uso: La eficacia de **BENLYSTA®** no ha sido evaluada en pacientes con nefritis lúpica activa severa ni en el lupus activo severo del sistema nervioso central. **BENLYSTA®** no ha sido estudiada en combinación con otros agentes biológicos ni con ciclofosfamida intravenosa. No se recomienda el uso de **BENLYSTA®** en estas situaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

BENLYSTA® (belimumab) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 λ que se une específicamente a la proteína estimulante de los linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF o TNFSF13B). El belimumab tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa. El belimumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular mamífero.

BENLYSTA® se presenta en forma de polvo estéril liofilizado en viales monodosis, sin conservantes y de color blanco a blanquecino para perfusión intravenosa. Una vez reconstituido con agua estéril para inyectables, USP (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), cada ml contiene 80 mg de belimumab, citrato de sodio dihidratado, polisorbato 80 y sacarosa, con un pH de 6,5.

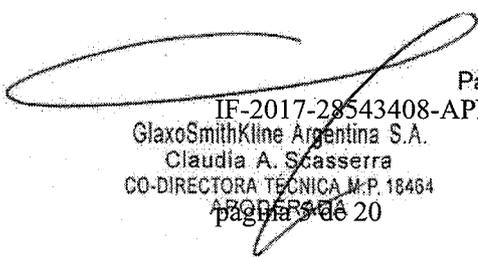
Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

BENLYSTA® es un inhibidor específico de BLyS que bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de las células B, a su receptor en las células B. **BENLYSTA®** no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, **BENLYSTA®** inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Efectos farmacodinámicos

AG



Página 1 of 20

IF-2017-28543408-APN-DECBR#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
Página 1 de 20

En el Estudio 1 y en el Estudio 2, donde se midieron las células B, el tratamiento con **BENLYSTA**[®] redujo significativamente las células CD19+, CD20+ circulantes, las células B *naïve* y las activadas, plasmocitos y el subconjunto de células B de LES, en la Semana 52. La reducción en el subconjunto de células B *naïve* y células B de LES se observó desde la semana 8 y se mantuvo hasta la semana 52. Las células de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales a la Semana 52. No se estableció la relevancia clínica de estos efectos sobre las células B. En el tratamiento con **BENLYSTA**[®] se observaron reducciones en IgG y anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc) y aumentos del complemento (C3 y C4). Estos cambios se observaron tempranamente en la Semana 8 y se mantuvieron hasta la Semana 52. No se estableció en forma definitiva la relevancia clínica de la normalización de estos biomarcadores.

Propiedades Farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos que se citan en la tabla 1 están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg en los Estudios 2 y 3 (Ver Estudios Clínicos).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en pacientes con LES luego de la Perfusión intravenosa de BENLYSTA[®] 10 mg/kg^a

Parámetro farmacocinético	Cálculos poblacionales (n = 563)
Concentración máxima (C _{max} , mcg/ml)	313
Área bajo la curva (AUC _{0-∞} , día•mcg/ml)	3.083
Vida media de distribución (t _{1/2} , días)	1,75
Vida media de eliminación (t _{1/2} , días)	19,4
Depuración sistémica (CL, ml/día)	215
Volumen de distribución (V _{ss} , L)	5,29

^a Se administraron perfusiones intravenosas a intervalos de 2 semanas durante las primeras 3 dosis y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces.

Interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios formales de interacción medicamentosa con **BENLYSTA**[®]. El uso concomitante de micofenolato, azatioprina, metotrexato, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina e inhibidores HMG-CoA reductasa no influyeron sustancialmente en la farmacocinética de **BENLYSTA**[®]. La coadministración de esteroides e inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) resultó en un incremento del clearance sistémico que no fue clínicamente significativo ya que su magnitud resultó en el rango de la variabilidad normal del clearance. No se evaluó el efecto del belimumab sobre la farmacocinética de otros fármacos.

Poblaciones especiales

La siguiente información se basa en el análisis farmacocinético poblacional.

Edad

La edad no tuvo influencia significativa sobre la farmacocinética del belimumab en la población del estudio, donde la mayoría de los sujetos (70%) tenía entre 18 y 45 años de edad. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Se dispone de escasos datos farmacocinéticos sobre pacientes ancianos, ya que solo el 1,4% de los sujetos incluidos en el análisis farmacocinético tenía 65 años de edad o más (ver **Uso en poblaciones específicas**).

Sexo



El sexo no tuvo influencia significativa sobre la farmacocinética del belimumab en la extensa población de mujeres del estudio (94%).

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, **BENLYSTA**[®] fue estudiado en un escaso número de pacientes con LES e insuficiencia renal (261 sujetos con insuficiencia renal moderada, con un clearance de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min, 14 sujetos con insuficiencia renal severa con un clearance de creatinina ≥ 15 y < 30 ml/min).

Aunque los incrementos del clearance de creatinina y de la proteinuria (mayor a 2 g/día) aumentaron el clearance de belimumab, estos efectos se mantuvieron dentro del rango esperado de variabilidad. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab.

Los niveles basales de ALT y AST no tuvieron influencia significativa sobre la farmacocinética del belimumab.

Estudios clínicos

La seguridad y eficacia de **BENLYSTA**[®] fue evaluada en 3 estudios de distribución aleatoria, doble ciego, controlados con placebo en 2.133 pacientes con LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (Estudios 1, 2 y 3). Se excluyeron los pacientes con nefritis lúpica activa severa y con lupus activo severo del SNC.

Los pacientes recibían un régimen de tratamiento estable para LES (tratamiento estándar) consistente en (solo o en combinación): Corticosteroides, antipalúdicos, AINEs u otros inmunosupresores. No se permitía el uso de otros agentes biológicos o de ciclofosfamida intravenosa.

Estudio 1: BENLYSTA[®] 1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg

El Estudio 1 enroló a 449 pacientes y evaluó dosis de 1, 4 y 10 mg/kg de **BENLYSTA**[®] más el tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar durante 52 semanas en pacientes con LES. Los pacientes debían tener un puntaje SELINA-SLEDAI ≥ 4 en la visita basal y antecedentes de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares (ANA) o contra el ADN de doble cadena (anti-ADNdc)), aunque el 28% de la población tenía autoanticuerpos negativos en la visita basal. Los criterios de valoración secundarios eran el cambio porcentual del puntaje SELINA-SLEDAI en la Semana 24 y el tiempo transcurrido hasta el primer brote durante 52 semanas. No se observaron diferencias significativas entre cualquiera de los grupos que recibió **BENLYSTA**[®] y el grupo que recibió placebo. El análisis exploratorio de este estudio identificó un subgrupo de pacientes (72%) con autoanticuerpos positivos, en quienes **BENLYSTA**[®] pareció ser beneficioso. Los resultados de este estudio brindaron información relevante para el diseño de los Estudios 2 y 3 y facilitaron la selección de la población objetivo y de una indicación limitada a pacientes con LES y autoanticuerpos positivos.

Estudios 2 y 3: BENLYSTA[®] 1 mg/kg y 10 mg/kg

Los Estudios 2 y 3 fueron estudios de distribución aleatoria, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con LES, con un diseño similar excepto por la duración; el Estudio 2 tuvo una duración de 76 semanas y el Estudio 3 tuvo una duración de 52 semanas. Los pacientes elegibles tenían LES activo, definido como un puntaje SELINA-SLEDAI ≥ 6 y resultados positivos en la prueba de autoanticuerpos en la selección. Los pacientes se excluían del estudio si habían recibido alguna vez tratamiento con un agente dirigido contra los linfocitos B o si recibían en la actualidad otros agentes biológicos. No se permitía la ciclofosfamida intravenosa dentro de las 6 semanas previas ni durante el estudio. El Estudio 2 se realizó principalmente en Norteamérica y Europa. El Estudio 3 se realizó en América del Sur, Europa Oriental, Asia y Australia.

As

Los medicamentos concomitantes basales incluían corticosteroides (Estudio 2: 76%, Estudio 3: 96%), inmunosupresores (Estudio 2: 56%, Estudio 3: 42%; incluyendo azatioprina, metotrexato y micofenolato) y antipalúdicos (Estudio 2: 63%, Estudio 3: 67%). La mayoría de los pacientes (>70%) recibía 2 o más clases de medicamentos para el LES.

En el Estudio 2 y en el Estudio 3, más del 50% de los pacientes tuvo 3 o más sistemas de órganos activos involucrados en la visita basal. Los sistemas de órganos activos más frecuentemente involucrados en la visita basal según el puntaje SELENA-SLEDAI fueron: mucocutáneo (82% en ambos estudios); sistema inmune (Estudio 2: 74%, Estudio 3: 85%); y musculoesquelético (Estudio 2: 73%, Estudio 3: 59%). Menos del 16% de los pacientes tenía algún grado de actividad renal y menos del 7% de los pacientes presentaba actividad en los sistemas vascular, cardiorrespiratorio y SNC.

En la fase de selección, los pacientes fueron estratificados según la severidad de su enfermedad, de acuerdo al puntaje de SELENA-SLEDAI (≤ 9 vs ≥ 10), nivel de proteinuria (menor de 2 g por 24 h vs mayor o igual a 2 g por 24 h) y raza (africana o descendiente de indígenas americanos contra otros), y luego fueron asignados aleatoriamente para recibir 1 mg/kg de **BENLYSTA**[®], 10 mg/kg de **BENLYSTA**[®] o placebo, además de la terapia de base. Se administró a los pacientes el medicamento del estudio por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los Días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 48 semanas en el Estudio 3 y durante 72 semanas en el Estudio 2.

El criterio de valoración primario de eficacia es un criterio compuesto (Índice de Respuesta de LES (SRI)) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes parámetros en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI, y
- ausencia de nuevo compromiso orgánico categorizado como A en la escala British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) o ausencia de 2 nuevos compromisos orgánicos categorizados como B de acuerdo a la escala BILAG, y
- ausencia de empeoramiento (aumento $>0,30$ puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA).

El SRI utiliza la calificación de SELENA-SLEDAI como una medida objetiva de la reducción en la actividad global de la enfermedad; el índice de BILAG se utiliza para garantizar que no haya un empeoramiento significativo en algún sistema de órganos específico; y la PGA se utiliza para garantizar que las mejorías en la actividad de la enfermedad no sea a expensas de la condición global del paciente.

En ambos Estudios, 2 y 3, la proporción de pacientes con LES que lograron una respuesta SRI, según lo definido para el criterio de valoración primario, fue significativamente mayor en el grupo que recibió **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg que en el grupo que recibió placebo. En ambos estudios, el efecto sobre el SRI en los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg no fue significativamente diferente, de forma constante, en comparación con el placebo. No se recomienda la dosis de 1 mg/kg. Las tendencias de las comparaciones entre los grupos de tratamiento para las tasas de respuesta de los componentes individuales del criterio de valoración fueron generalmente consistentes con las del SRI (Tabla 1). En la Semana 76 del Estudio 2, la tasa de respuesta SRI con **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg no fue significativamente diferente de la del placebo (39% y 32%, respectivamente).

JS

Tabla 2: Tasa de respuesta clínica en pacientes con LES luego de la Semana 52

Respuesta ^a	Estudio 2			Estudio 3		
	Placebo ^a + tratamiento estándar (n=275)	BENLYSTA [®] 1 mg/kg + tratamiento estándar ^b (n=271)	BENLYSTA [®] 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=273)	Placebo + tratamiento estándar (n=287)	BENLYSTA [®] 1 mg/kg + tratamiento estándar ^b (n=288)	BENLYSTA [®] 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=290)
Índice de Respuesta de LES (SRI)	34%	41% (p=0,104)	43% (p=0,021)	44%	51% (p<0,013)	58% (P <0.001)
Odds Ratio (IC 95%) vs placebo		1,3 (0,9 ; 1,9)	1,5 (1,1 ; 2,2)		1,6 (1,1 ; 2,2)	1,8 (1,3 ; 2,6)
Componentes del Índice de Respuesta de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA- SLEDAI ≥4	36%	43%	47%	46%	53%	58%
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	65%	75%	69%	73%	79%	81%
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	63%	73%	69%	69%	79%	80%

^a En estos análisis, los pacientes que abandonaron el estudio prematuramente o que tuvieron ciertos incrementos en la medicación de base se consideraron como fracasos. En ambos estudios, en comparación con los grupos que recibieron BENLYSTA[®], una mayor proporción de pacientes con placebo se consideraron fracasos por este motivo.

^b No se recomienda la dosis de 1 mg/kg.

La disminución de la actividad de la enfermedad observada en el SRI se relacionó principalmente con la mejoría de los sistemas de órganos involucrados con mayor frecuencia, sobre todo el mucocutáneo, el musculoesquelético y el sistema inmune.

Efecto en pacientes de raza negra o afroamericana

Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos de la tasa de respuesta SRI en pacientes de raza

negra. En el Estudio 2 y en el Estudio 3 combinados, la tasa de respuesta SRI en pacientes de raza negra (n = 148) de los grupos que recibieron **BENLYSTA**[®] fue menor que la del grupo que recibió placebo (22/50 o 44% para el placebo, 15/48 o 31% para **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg y 18/50 o 36% para **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg). En el Estudio 1, los pacientes de raza negra (n = 106) de los grupos que recibieron **BENLYSTA**[®] no parecieron tener una respuesta diferente a la del resto de la población del estudio. Aunque no pueden sacarse conclusiones definitivas a partir de estos análisis de subgrupos, deben tomarse precauciones cuando se considere tratar con **BENLYSTA**[®] a pacientes de raza negra o afroamericana con LES.

Efecto sobre el tratamiento concomitante con esteroides

En el Estudio 2 y en el Estudio 3, el 46% y el 69% de los pacientes, respectivamente recibían >7,5 mg/día de prednisona en la etapa basal. En ambos estudios, la proporción de pacientes capaces de reducir su dosis promedio de prednisona al menos un 25% hasta ≤7,5 mg/día entre la Semana 40 a 52, no fue, de manera constante, significativamente diferente para **BENLYSTA**[®] en comparación con el placebo.

En el Estudio 2, el 17% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg y el 19% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg lograron este nivel de reducción de los esteroides en comparación con el 13% de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 3, el 19%, 21% y 12% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg, **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg y placebo, respectivamente, logró este nivel de reducción de los esteroides.

Efecto sobre los brotes severos de LES

En el Estudio 2, el 18% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg y el 16% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg tuvieron un brote severo en comparación con el 24% de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 3, el 14%, 18% y 23% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg, **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg y placebo, respectivamente, tuvo un brote severo.

En los Estudios 2 y 3 se calculó la probabilidad de sufrir un brote severo de LES definido según el Índice de Brotes de LES del SELENA modificado, en el que la modificación excluye brotes severo desencadenados únicamente por un incremento en la calificación de SELENA SLEDAI a más de 12. En ambos estudios, la proporción de pacientes que tuvieron al menos 1 brote severo durante 52 semanas no fue, de manera constante, significativamente diferente para **BENLYSTA**[®] en comparación con el placebo. En el Estudio 2, el 18% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg y el 16% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg tuvieron un brote severo en comparación con el 24% de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 3, el 14%, 18% y 23% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg, **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg y placebo, respectivamente, tuvo un brote severo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

BENLYSTA[®] se administra por perfusión intravenosa, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración (ver **Instrucciones de uso/manejo**). No se debe administrar como inyección intravenosa rápida o en bolo. El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg a intervalos de 2 semanas para las primeras 3 dosis y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces. Reconstituir, diluir y administrar exclusivamente como perfusión intravenosa durante un período de 1 hora.

La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una reacción de hipersensibilidad grave (Ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes deben ser monitoreados durante la administración de **BENLYSTA**[®] y por un periodo apropiado luego de la misma (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).



Recomendaciones sobre Premedicación

Antes de dosificar **BENLYSTA**[®], considerar administrar premedicación como profilaxis contra las reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS**).

Preparación de la solución

BENLYSTA[®] se presenta en forma de polvo liofilizado en vial monodosis para perfusión intravenosa exclusiva y su reconstitución y dilución debe ser realizada por un profesional de la salud mediante técnica aséptica.

Se recomienda el uso de una aguja de calibre 21 a 25 gauge para perforar el tapón del vial para reconstitución y dilución.

Instrucciones para la reconstitución

1- Retirar **BENLYSTA**[®] de la heladera y dejar el vial 10-15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C).

2- Reconstituir el polvo de **BENLYSTA**[®] con agua estéril para preparaciones de inyectables, USP según lo siguiente. La solución reconstituida contendrá una concentración de 80 mg/ml de belimumab.

- Reconstituir el vial monodosis de 120 mg con 1,5 ml de agua estéril para inyectables, USP.
- Reconstituir el vial monodosis de 400 mg con 4,8 ml de agua estéril para inyectables, USP.

3- El flujo de agua estéril para preparaciones inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Girar suavemente el vial durante 60 segundos. Permitir que el vial alcance la temperatura ambiente durante la reconstitución, girar suavemente el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. **No agitar**. Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 minutos después de añadir el agua estéril, pero puede tardar hasta 30 minutos. Proteger la solución reconstituida de la luz solar directa.

4- Si para la reconstitución de **BENLYSTA**[®] se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe girarse más de 30 minutos.

5- Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

Instrucciones para la dilución

6- Las soluciones intravenosas de dextrosa al 5% son incompatibles con **BENLYSTA**[®].

BENLYSTA[®] sólo debe diluirse en cloruro de sodio inyectable al 0,9%, USP (salina normal), solución de cloruro de sodio al 0,45%, USP (solución salina al medio), o solución Ringer lactato, USP, a un volumen de 250ml para perfusión intravenosa.

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de solución salina al medio o, solución Ringer lactato, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de **BENLYSTA**[®] necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de **BENLYSTA**[®] a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

7- Comprobar visualmente la solución de **BENLYSTA**[®] y el envase antes de la administración para detectar presencia de partículas en los productos farmacéuticos parenterales. Desechar la solución si se observa cualquier partícula o decoloración.

8- Si la solución reconstituida de **BENLYSTA**[®] no se utiliza inmediatamente, debe almacenarse protegida de la luz solar directa y refrigerada en heladera entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente. Las soluciones diluidas en solución salina al medio o solución Ringer lactato, pueden almacenarse entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente.

El tiempo total desde la reconstitución de **BENLYSTA**[®] hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

9- No se observaron incompatibilidades entre **BENLYSTA**[®] y las bolsas de cloruro de polivinilo o de poliolefina.

Página 7 of 20
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA
página 11 de 20



Forma de administración

- 1- **BENLYSTA**[®] se administra mediante perfusión durante un periodo de 1 hora.
- 2- **BENLYSTA**[®] debe ser administrada por médicos preparados para manejar reacciones de anafilaxia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- 3- No se debe administrar **BENLYSTA**[®] en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de **BENLYSTA**[®] con otros agentes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes y en pacientes que han demostrado anafilaxia a belimumab.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mortalidad

Durante el período controlado de los estudios clínicos, se informaron más muertes con **BENLYSTA**[®] que con el placebo. De 2.133 pacientes incluidos en 3 estudios clínicos, hubo 14 muertes en total durante los períodos de tratamiento doble ciego y controlado con placebo: 3/675 (0,4%), 5/673 (0,7%), 0/111 (0%) y 6/674 (0,9%) muertes en los grupos que recibieron placebo, **BENLYSTA**[®] 1 mg/kg, **BENLYSTA**[®] 4 mg/kg y **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg, respectivamente. No predominó ninguna causa única de muerte. Las etiologías incluyeron infección, enfermedad cardiovascular y suicidio.

Infecciones graves

En los pacientes que recibían agentes inmunosupresores, incluyendo **BENLYSTA**[®], se reportaron infecciones graves y en algunos casos fatales. Los médicos deben tomar precauciones cuando consideren usar **BENLYSTA**[®] en pacientes con infecciones severas o crónicas. Considerar interrumpir el tratamiento con **BENLYSTA**[®] en los pacientes que desarrollen una nueva infección y controlar estrechamente a estos pacientes.

En los estudios clínicos controlados, la incidencia total de infecciones fue del 71% en los pacientes tratados con **BENLYSTA**[®] en comparación con el 67% en los pacientes que recibieron placebo. Las infecciones más frecuentes (>5% de los pacientes recibían **BENLYSTA**[®]) fueron infección de la vía respiratoria alta, infección urinaria, rinosfarinitis, sinusitis, bronquitis e influenza. Ocurrieron infecciones graves en el 6,0% de los pacientes tratados con **BENLYSTA**[®] y en el 5,2% de los pacientes que recibían placebo. Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección urinaria, celulitis y bronquitis. Las infecciones que causaron la interrupción definitiva del tratamiento ocurrieron en el 0,7% de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y en el 1,0% de los pacientes que recibían placebo. Las infecciones que ocasionaron la muerte ocurrieron en el 0,3% (4/1.458) de los pacientes tratados con **BENLYSTA**[®] y en el 0,1% (1/675) de los pacientes que recibían placebo.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM)

En pacientes con LES que recibían inmunosupresores, incluyendo **BENLYSTA**[®], se reportaron casos de LMP asociada al virus JC causantes de déficit neurológico, incluyendo casos fatales. Los factores de riesgo de LMP incluyen al tratamiento con inmunosupresores y al deterioro de la función inmune. Considerar el diagnóstico de LMP en todo paciente que presente signos y síntomas neurológicos de comienzo reciente o un deterioro de los mismos y consultar a un neurólogo u otro especialista apropiado según lo indique la clínica. En pacientes con LMP confirmada, considerar la suspensión del tratamiento inmunosupresor, incluyendo **BENLYSTA**[®].

Enfermedades malignas

Se desconoce el impacto del tratamiento de **BENLYSTA**[®] sobre el desarrollo de enfermedades malignas. En los estudios clínicos controlados, se reportaron enfermedades malignas (incluyendo cánceres cutáneos distintos del melanoma) en el 0,4% de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y en el 0,4% de los pacientes que recibían placebo. En los estudios clínicos controlados, se



observaron enfermedades malignas, excluyendo cánceres cutáneos distintos del melanoma, en el 0,2% (3/1.458) y en el 0,3% (2/675) de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y placebo, respectivamente. El mecanismo de acción de **BENLYSTA**[®] podría aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades malignas.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Se han reportaron reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxia y muerte, asociadas con **BENLYSTA**[®]. En general, estos eventos ocurrieron dentro de algunas horas de la perfusión; sin embargo, pueden ocurrir más tardíamente. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad no aguda, incluyendo erupción, náuseas, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial, que típicamente ocurrieron hasta una semana después de la última perfusión. En pacientes que habían tolerado las perfusiones previas de **BENLYSTA**[®] se reportó hipersensibilidad, incluyendo reacciones graves. La información limitada sugiere que los pacientes con antecedentes de alergias a diversos fármacos o de hipersensibilidad significativa pueden tener un riesgo mayor.

En los estudios clínicos controlados, se reportaron reacciones de hipersensibilidad (que ocurrieron el mismo día de la perfusión) en el 13% (191/1.458) de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y en el 11% (76/675) de los pacientes que recibían placebo. Se observó anafilaxia en el 0,6% (9/1.458) de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y en el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Las manifestaciones incluyeron hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Debido a la superposición de signos y síntomas, no fue posible distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones a la perfusión en todos los casos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Algunos pacientes (13%) recibieron premedicación, lo que pudo haber mitigado o enmascarado la respuesta de hipersensibilidad; sin embargo, no hay evidencia suficiente para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

BENLYSTA[®] debe ser administrado por médicos preparados para manejar un caso de anafilaxia. En caso de reacciones graves, la administración de **BENLYSTA**[®] debe interrumpirse definitivamente de inmediato y debe administrarse el tratamiento médico correspondiente. Debe controlarse a los pacientes durante un período de tiempo apropiado luego de la administración de **BENLYSTA**[®]. Deben informarse a los pacientes los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad aguda e instruirlos para buscar atención médica inmediata en caso de ocurrir una reacción.

Reacciones a la perfusión

En los estudios clínicos controlados, se reportaron eventos adversos asociados con la perfusión (que ocurrieron el mismo día de la perfusión) en el 17% (251/1.458) de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y en el 15% (99/675) de los pacientes que recibían placebo. Se informaron reacciones graves a la perfusión (excluyendo las reacciones de hipersensibilidad) en el 0,5% de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y en el 0,4% de los pacientes que recibían placebo, que incluyeron bradicardia, mialgia, cefalea, erupción, urticaria e hipotensión. Las reacciones a la perfusión más frecuentes ($\geq 3\%$ de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®]) fueron cefalea, náuseas y reacciones cutáneas. Debido a la superposición de signos y síntomas, no fue posible distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones a la perfusión en todos los casos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** -Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia-). Algunos pacientes (13%) recibieron premedicación, lo que pudo haber mitigado o enmascarado la reacción a la perfusión; sin embargo, no hay evidencias suficientes como para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la severidad de las reacciones a la perfusión (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

BENLYSTA[®] debe ser administrado por médicos preparados para manejar las reacciones a la perfusión. La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la perfusión. Los médicos deben conocer el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, las cuales pueden presentarse como reacciones a la perfusión, y controlar estrechamente a los pacientes.



Depresión

En los estudios clínicos controlados, se reportaron eventos psiquiátricos más frecuentemente con **BENLYSTA**[®] (16%) que con placebo (12%), principalmente de tipo relacionados a depresión (6,3% con **BENLYSTA**[®] y 4,7% con placebo), insomnio (6,0% con **BENLYSTA**[®] y 5,3% con placebo) y ansiedad (3,9% con **BENLYSTA**[®] y 2,8% con placebo). Se informaron eventos psiquiátricos graves en el 0,8% de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] (0,6% y 1,2% con 1 y 10 mg/kg, respectivamente) y en el 0,4% de los pacientes que recibían placebo. Se informó depresión grave en el 0,4% (6/1.458) de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] y en el 0,1% (1/675) de los pacientes que recibían placebo. En los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] se reportaron 2 suicidios (0,1%). La mayoría de los pacientes que informaron depresión grave o comportamiento suicida tenía antecedentes de depresión u otros trastornos psiquiátricos graves y la mayoría recibía medicación psicoactiva. Se desconoce si el tratamiento con **BENLYSTA**[®] se asocia a un mayor riesgo de estos eventos.

Debe instruirse a los pacientes que reciben **BENLYSTA**[®] de consultar a sus médicos en caso de sufrir una depresión nueva o empeoramiento, pensamientos suicidas u otros cambios del ánimo.

Inmunización

No deben administrarse vacunas a microorganismos vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que **BENLYSTA**[®], ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas a microorganismos vivos a pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] ni sobre el efecto de **BENLYSTA**[®] sobre las nuevas inmunizaciones. Dado su mecanismo de acción, **BENLYSTA**[®] puede interferir con la respuesta a la inmunización.

Uso concomitante con otros tratamientos biológicos o con ciclofosfamida intravenosa

BENLYSTA[®] no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos biológicos que actúan sobre las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **BENLYSTA**[®] en combinación con otros tratamientos biológicos ni con ciclofosfamida intravenosa.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con **BENLYSTA**[®].

En estudios clínicos de pacientes con LES, **BENLYSTA**[®] se administró concomitantemente con otros fármacos, incluyendo corticosteroides, antipalúdicos, agentes inmunomoduladores e inmunosupresores (incluyendo micofenolato, azatioprina, metotrexato), antihipertensivos de la vía de la angiotensina, inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas) y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) no han tenido efectos significativos sobre la farmacocinética del belimumab. No se evaluó el efecto del belimumab sobre la farmacocinética de otros fármacos (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar la posibilidad de carcinogenicidad del belimumab.

No se evaluaron los efectos sobre la fertilidad en forma directa en machos y hembras en los estudios en animales.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Resumen del riesgo

Existen datos limitados relativos al uso de **BENLYSTA**[®] en mujeres embarazadas a partir de estudios formales, informes de casos publicados y vigilancia postcomercialización, los cuales son insuficientes para determinar si existe un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos o abortos espontáneos. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con LES (ver **Consideraciones Clínicas**).

Los anticuerpos monoclonales, como el belimumab, pueden atravesar la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y pueden afectar la respuesta inmune en el bebé. En un estudio en animales,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA
página 14 de 20

embrio-fetal combinado y pre y posnatal con monos que recibieron belimumab por administración intravenosa, no hubo evidencia de embriotoxicidad o malformaciones fetales con exposiciones aproximadamente 9 veces la exposición a la "dosis humana máxima recomendada" (MRHD, por sus siglas en inglés). Los hallazgos relacionados con belimumab en fetos y/o lactantes de mono incluyeron reducciones en el recuento de células B, reducciones en la densidad de linfocitos B en el tejido linfoide del bazo y ganglios linfáticos y títulos alterados de IgG e IgM. El nivel sin efectos adversos (NOAEL) no fue identificado para estos hallazgos; sin embargo, fueron reversibles dentro de los 3 a 12 meses después de que el fármaco fue discontinuado (ver **Datos**). Sobre la base de datos de animales y el mecanismo de acción de belimumab, el sistema inmunológico en los lactantes de las madres tratadas puede verse afectado negativamente. Se desconoce, basándose en los datos disponibles, si los efectos inmunológicos, de identificarse, son reversibles [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**].

Se desconoce el riesgo estimado general de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población señalada. Todos los embarazos tienen riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otra evolución adversa. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo conocido de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad:

Las mujeres embarazadas con LES presentan un mayor riesgo de evolución adversa del embarazo, como el empeoramiento de la enfermedad subyacente, el nacimiento prematuro, el aborto espontáneo y la restricción del crecimiento intrauterino. La nefritis lúpica materna aumenta el riesgo de hipertensión y preeclampsia/eclampsia. El paso de anticuerpos anti-fosfolípidos maternos a través de la placenta puede resultar en consecuencias neonatales adversas, incluyendo lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito.

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales:

Los anticuerpos monoclonales son transportados en forma creciente a través de la placenta a medida que avanza el embarazo, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre. Deben considerarse los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas a virus vivo o atenuado vivo a los lactantes expuestos a **BENLYSTA**® in útero. Monitorear a los recién nacidos de madres tratadas, para buscar la reducción de células B y otras disfunciones inmunitarias (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Datos

En un estudio combinado embrio-fetal y pre y posnatal, los monos cynomolgus preñados recibieron belimumab en dosis intravenosas de 0, 5 ó 150 mg/kg cada 2 semanas desde la confirmación del embarazo durante los Días de Gestación (GD) 20 a 22, a lo largo del período de organogénesis (hasta aproximadamente GD 50), y continuando el día de la cesárea programada (GD 150 -tercer trimestre tardío-) o el día del parto. No hubo evidencia de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad a la exposición aproximadamente 9 veces la exposición en el MRHD de 10 mg/kg por vía intravenosa (sobre una base ABC con dosis intravenosas maternas hasta 150 mg/kg). Los hallazgos relacionados con Belimumab en madres incluyeron reducciones en el número de células B inmaduras y maduras y en fetos y/o lactantes incluyeron reducciones de conteo de células B inmaduros y maduros, reducciones en la densidad de linfocitos B de tejido linfoide en el bazo y ganglios linfáticos, peso reducido del bazo, títulos incrementados de IgG, y títulos reducidos de IgM. El conteo de células B en monos lactantes expuestos al belimumab in útero se recuperó a los 3 meses de edad y en madres después de 1 año. Los niveles de IgG e IgM en monos lactantes recuperados a los 6 meses de edad y las reducciones en los linfocitos B en los ganglios linfáticos y el bazo se invirtieron al año de edad. Belimumab cruzó la placenta, ya que se detectó en la sangre del cordón fetal y líquido amniótico en GD 150.

Lactancia

Resumen del riesgo



No se dispone de información sobre la presencia de belimumab en la leche humana, sobre los efectos en el lactante amamantado ni sobre los efectos en la producción de leche. Se detectó belimumab en la leche de monos cynomolgus; sin embargo, debido a las diferencias específicas de la especie en la fisiología de la lactancia, los datos de los animales pueden no predecir los niveles de fármaco en la leche humana. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Si el belimumab se excreta en la leche humana, se desconocen los efectos de la exposición local en el tracto gastrointestinal y la posible exposición sistémica limitada en el lactante al belimumab. La falta de datos clínicos durante la lactancia impide la determinación clara del riesgo de **BENLYSTA**[®] durante la lactancia; por lo tanto, deben considerarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del lactante junto con la necesidad clínica de **BENLYSTA**[®] para la madre y cualquier efecto adverso potencial de **BENLYSTA**[®] sobre el niño amamantado o de la condición materna subyacente.

Mujeres y Varones de Potencial Reproductivo

Anticoncepción

Después de la evaluación de riesgo - beneficio, se justifica la prevención del embarazo. Las mujeres de potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de **BENLYSTA**[®] no se estableció en niños.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de **BENLYSTA**[®] no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes. El uso en pacientes ancianos debe realizarse con precaución.

Raza

En el Estudio 2 y en el Estudio 3, las tasas de respuesta para el criterio de valoración primario fueron menores en los sujetos de raza negra que recibieron **BENLYSTA**[®] en comparación con los sujetos de raza blanca que recibieron placebo (ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**). Usar con precaución en pacientes de raza negra o afroamericana.

REACCIONES ADVERSAS

Con **BENLYSTA**[®] se observaron las siguientes reacciones adversas, que se discuten en detalle en la sección de **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**:

- **Mortalidad** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Infecciones graves** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Enfermedades malignas** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Reacciones a la perfusión** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Depresión** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente diversas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos detallados a continuación reflejan la exposición a **BENLYSTA**[®] más el tratamiento estándar en comparación con el placebo más el tratamiento estándar en 2.133 pacientes de 3 estudios controlados. Los pacientes recibieron **BENLYSTA**[®] en dosis de 1 mg/kg (n = 673), 4 mg/kg



(n = 111; solo en el Estudio 1) o 10 mg/kg (n = 674) o placebo (n = 675) intravenoso durante un período de 1 hora los Días 0, 14, 28 y luego cada 28 días. En dos de los estudios (Estudio 1 y Estudio 3), el tratamiento se administró durante 48 semanas, mientras que en el otro (Estudio 2), el tratamiento se administró durante 72 semanas (ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**). Como no hubo aparentemente relación de dosis-dependencia en la mayoría de los eventos adversos observados con **BENLYSTA**[®], los datos de seguridad resumidos a continuación se presentan para las 3 dosis agrupadas, a menos que se indique lo contrario; la tabla de reacciones adversas muestra los resultados para la dosis recomendada de 10 mg/kg en comparación con el placebo.

La población tenía una edad promedio de 39 (rango: 18 a 75), el 94% eran mujeres y el 52% eran caucásicos. En estos estudios, el 93% de los pacientes tratados con **BENLYSTA**[®] informó una reacción adversa, en comparación con el 92% tratado con placebo.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones graves (6,0% y 5,2% en los grupos que recibieron **BENLYSTA**[®] y placebo, respectivamente), algunas de los cuales fueron fatales (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas, que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes en los estudios clínicos fueron náuseas, diarrea, pirexia, rinofaringitis, bronquitis, insomnio, dolor en las extremidades, depresión, migraña y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpieron definitivamente el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los estudios clínicos controlados fue del 6,2% para los pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] y del 7,1% para los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción definitiva del tratamiento ($\geq 1\%$ de los pacientes que recibían **BENLYSTA**[®] o placebo) fueron reacciones a la perfusión (en el 1,6% con **BENLYSTA**[®] y en el 0,9% con placebo), nefritis lúpica (en el 0,7% con **BENLYSTA**[®] y en el 1,2% con placebo) e infecciones (en el 0,7% con **BENLYSTA**[®] y en el 1,0% con placebo).

La tabla 3 enumera las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron al menos en el 3% de los pacientes con LES que recibieron **BENLYSTA**[®] 10 mg/kg y con una incidencia al menos 1% mayor que la observada con placebo en los tres estudios controlados.

Tabla 3. Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron al menos en el 3% de los pacientes tratados con BENLYSTA® 10 mg/kg más el tratamiento estándar y al menos 1% más frecuentemente que en los pacientes que recibieron placebo más el tratamiento estándar en 3 estudios controlados de LES

Nombre del Evento	BENLYSTA® 10 mg/kg + tratamiento estándar (n = 674) %	Placebo + tratamiento estándar (n = 675) %
Náuseas	15	12
Diarrea	12	9
Pirexia	10	8
Rinofaringitis	9	7
Bronquitis	9	5
Insomnio	7	5
Dolor en las extremidades	6	4
Depresión	5	4
Migraña	5	4
Faringitis	5	3
Cistitis	4	3
Leucopenia	4	2
Gastroenteritis viral	3	1

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de **BENLYSTA®**. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria por de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Anafilaxia fatal (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Inmunogenicidad

En los Estudios 2 y 3, se detectaron anticuerpos contra el belimumab en 4 de 563 (0,7%) pacientes que recibieron **BENLYSTA®** 10 mg/kg y en 27 de 559 (4,8%) de los pacientes que recibieron **BENLYSTA®** 1 mg/kg. La frecuencia informada en el grupo que recibía 10 mg/kg puede subestimar la frecuencia real debido a la menor sensibilidad del ensayo en presencia de altas concentraciones del fármaco. Los anticuerpos neutralizantes se detectaron en 3 pacientes que recibieron **BENLYSTA®** 1 mg/kg. Tres pacientes con anticuerpos contra el belimumab sufrieron reacciones leves a la perfusión tal como náuseas, erupción eritematosa, prurito, edema palpebral, cefalea y disnea; ninguna de estas reacciones fue potencialmente fatal. Se desconoce la relevancia clínica de la presencia de anticuerpos contra el belimumab.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de las pruebas fueron positivos para los anticuerpos contra el belimumab en ensayos específicos. La incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo es muy dependiente de diversos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, su metodología, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación entre la incidencia de anticuerpos contra el belimumab y la incidencia de

anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. (011) 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe experiencia limitada con sobredosis de belimumab.

Las reacciones adversas notificadas en asociación con casos de sobredosis han sido consistentes con las esperadas para el belimumab.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg en humanos por perfusión intravenosa sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1; 4; o 10 mg/kg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 vial.

CONSERVACIÓN

Vial sin abrir

Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Entregue la Información para el paciente de **BENLYSTA**[®] a los pacientes y ofrezca la oportunidad de leerla antes de cada sesión de tratamiento. Es importante evaluar la salud general del paciente en cada visita donde se realizará una perfusión y discutir cualquier pregunta que surja de la lectura de la información para el paciente.

-Mortalidad

Informar a los pacientes que en los principales estudios clínicos, más pacientes que recibieron **BENLYSTA**[®] murieron en comparación con quienes recibieron tratamiento con el placebo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Infecciones graves

Informar a los pacientes que **BENLYSTA**[®] puede disminuir su capacidad de combatir infecciones. Preguntarles a los pacientes si tienen antecedentes de infecciones crónicas y si en la actualidad reciben algún tratamiento para infecciones (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Instruir a los pacientes sobre informar a sus médicos en caso de desarrollar signos o síntomas de infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Recomendar a los pacientes de contactar a su médico si experimentan nuevos síntomas neurológicos o un empeoramiento de los mismos, tales como pérdida de la memoria, confusión, mareos o pérdida del equilibrio, dificultad para hablar o caminar o problemas visuales (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Hipersensibilidad/Reacciones anafilácticas y a la perfusión

Instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión, incluyendo estridor, dificultad respiratoria, angioedema, erupción, hipotensión, bradicardia y cefalea. Instruir a los pacientes para informar de inmediato a sus médicos si sufren síntomas de una reacción alérgica durante o después de la administración de **BENLYSTA**[®]. Informar a los pacientes de notificar a su médico sobre posibles reacciones que puedan incluir una combinación de síntomas



tales como erupción, náuseas, fatiga, dolores musculares, cefalea o hinchazón facial, los cuales pueden ocurrir luego de la administración de **BENLYSTA®** (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Depresión

Instruir a los pacientes de contactar a su médico si experimentan una nueva depresión o un empeoramiento de la misma, pensamientos suicidas u otros cambios del ánimo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Inmunizaciones

Informar a los pacientes que no deben recibir vacunas a microorganismo vivo mientras reciben **BENLYSTA®**, ya que podría alterar la respuesta a la vacunación (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Embarazo y lactancia

Informar a las pacientes mujeres con potencial de reproducción que **BENLYSTA®** puede afectar el sistema inmunitario en los lactantes de las madres tratadas e informar a su médico de sospecha de embarazo o embarazo conocido (ver **Uso en Poblaciones Específicas**).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.675.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel y acondicionador primario: Hospira Inc, Estados Unidos.

Establecimiento acondicionador secundario: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

FDA Diciembre 2016.

Fecha de última revisión: ./././... Disp. N°....

BENLYSTA® es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.

Logo GSK



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28543408-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Noviembre de 2017.

Referencia: BENLYSTA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica